

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INFLUENCE
DU TRAITEMENT PAR LA CHLOROMYCÉTINE
SUR LA RÉGRESSION DE L'ENDÉMIE
TYPHO-PARATYPHOÏDIQUE A MARSEILLE

(Premiers Résultats)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 22 Novembre 1954

par

Paul HERDT

né le 26 Janvier 1930 à Marseille

Diplômé d'Hygiène

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. BLANC, Président	{	Assesseurs
		SAUTET		
		RECORDIER		
		RAYBAUD		

1954

IMPRIMERIE SCHNEIDER

16, Quai de Rive-Neuve
Marseille



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR LA CHLOROMYCÉTINE SUR LA RÉGRESSION DE L'ENDÉMIE TYPHO-PARATYPHOÏDIQUE A MARSEILLE

(Premiers Résultats)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 22 Novembre 1954

par

Paul HERDT

né le 26 Janvier 1930 à Marseille

Diplômé d'Hygiène

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. BLANC, Président	{	Assesseurs
		SAUTET		
		RECORDIER		
		RAYBAUD		

1954

IMPRIMERIE SCHNEIDER

16, Quai de Rive-Neuve

Marseille



**Contribution à l'étude de l'influence
du traitement par la chloromycétine
sur la régression de l'endémie
typhoparatyphoïdique à Marseille**

(Premiers résultats)

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN

Assesseur : J. DELPHAUT

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires :

MM. AUBARET, AUDIBERT, BELTRAMI, BRÉMOND, GABRIEL, GAUJOUX,
HECKENROTH, JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, ROGER.

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire Principal : J. COMTE

Bibliothécaire : Mlle. PERRIN

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale.....	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUEV
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	de VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAI. LAS
Clinique Obsétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophthalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Préventive	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pathologie Interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans Chaire	ROUX

Maîtres de Conférences Agrégés :

MM. BOURRET
DONNET
GREBUS

MM. MERCIER J.
MOURGUE
LISSITZKY

Agrégés en exercice :

MM. APPAIX
BERNARD
CREMIEUX
GRANJON
HENRY
LAMY
LAVAL
LENA

MM. MARONNEAUD
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT
VAGUE

Agrégés libres :

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA

MM. IMBERT
RECORDIER

Chargés des fonctions de Maîtres de Conférences :

<i>Anatomie pathologique</i>	M. PAYAN
<i>Botanique et Cryptogamie</i>	M. BERNARD P.
<i>Histologie</i>	M. STAHL

Chargé des fonctions d'Agrégé :

<i>Clinique Urologique</i>	M. CHAUVIN F.
----------------------------------	---------------

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

*Qu'ils trouvent ici la récompense de leur
sacrifice.*

A MA FEMME,

En modeste témoignage d'amour.

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA FAMILLE,

Aux Docteurs H. BONHOMME et G. QUINTANE,

Mes amis

A TOUS MES AMIS,

A MON JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur BLANC,

Professeur de Clinique Exotique,

*Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous fait en présidant notre Thèse.*

Monsieur le Professeur SAUTET,

Professeur d'Hygiène et Médecine Préventive

Monsieur le Professeur Agrégé RECORDIER

Monsieur le Professeur Agrégé RAYBAUD

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur PERIOT,
Médecin des Hôpitaux,

*qui nous inspira le sujet de notre Thèse,
et qui nous fit profiter de son grand
savoir.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
gratitude et de notre reconnaissance.*

A mes Maîtres des Facultés de Marseille et de Lyon

A mes Maîtres des Hôpitaux Civils et Militaires.

A mes Camarades de l'Ecole du Service de Santé
et du Détachement de Marseille.

A la Mémoire de mes Camarades
de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Morts au Champ d'Honneur

et la détermination des conditions
de la détermination des conditions
de la détermination des conditions

INTRODUCTION

Avant d'entreprendre cette étude dont le titre peut paraître long et prétentieux, il nous semble utile de la justifier, de la présenter et d'exposer le plan que nous allons suivre.

Depuis l'apparition de la chloromycétine dans l'arsenal thérapeutique, les statistiques françaises et étrangères montrent une nette diminution du nombre de cas de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes enregistrés chaque année, et à Marseille, Monsieur le docteur PERIOT, dans le service qu'il dirige à l'hôpital de la Conception, ayant observé, depuis qu'il utilise le chloramphénicol dans le traitement de la dothiéntérie, une diminution importante des hospitalisations motivées par cette affection, a bien voulu nous confier la tâche de savoir quel était le rôle du nouvel antibiotique dans cette régression.

Nous limiterons cette étude à Marseille, car d'une part il nous était difficile d'avoir des chiffres suffisants pour l'ensemble de la France, d'autre part, le bacille d'Eberth ayant fait de tout temps un nombre imposant de victimes de l'Estaque à la Pointe-Rouge, et de Marseille un lieu redoutable des fièvres typhoïdes, il paraissait intéressant de voir si la situation actuelle justifiait encore pour notre cité le triste privilège d'être la ville de France où, « les jeunes mariés venaient contracter la fièvre typhoïde »

Aussi dresserons-nous tout d'abord un rapide tableau de l'endémie marseillaise telle qu'elle se présentait jusqu'à ces dernières années.

Ensuite, grâce aux chiffres que nous a obligeamment communiqués Monsieur le docteur DE MOUZON, nous présenterons deux périodes, l'une s'étendant de 1940 à 1949, l'autre de 1950 à 1953, en essayant d'interpréter les faits.

La séparation entre ces deux périodes étant faite par l'apparition de la chloromycétine, nous rappellerons quelques points intéressants de ce travail et nous nous attacherons à l'étude de l'action de cet antibiotique sur les coprocultures dont nous apporterons 60 cas que le docteur PERIOT nous a permis d'utiliser.

Il nous faudra aussi étudier quel fut le rôle respectif pendant cette même période des autres moyens de lutte contre les fièvres typhoparatyphoïdes : vaccinations, assainissement de la ville, épuration de l'eau...

Enfin nous essaierons de dégager, dans la littérature médicale, quelles sont les idées des différents auteurs quant au mécanisme d'action de la chloromycétine.

L'endémie typhoparatyphoïdique à Marseille

Il y a quelques années à peine, le Professeur VIOLLE écrivait : « dans une contrée sans eau potable, sans égoût, sans surveillance des gens et des choses contaminées, sans vaccination, ou quand tout cela est à l'état précaire, la dothiéntérie a toutes les facilités pour y éclore et y *demeurer*. Un pays a donc la fièvre typhoïde qu'il mérite. »

Y *demeurer* ... De 1891 à 1900, la mortalité par fièvre typhoïde était de 56 pour 100.000 habitants ; en 1943, elle est encore de 27,2 pour 100.000 habitants tandis que pour l'ensemble de la France elle n'est que de 3,7 pour 100.000 habitants.

En 1936, DUBREUIL montrait que si l'endémie typhique était à prédominance littorale surtout méditerranéenne et atlantique, c'était à la côte de Sète à Toulon que revenait la première place.

Et si en 1926, pour une population de 635.850 habitants il ne fut enregistré que 231 déclarations de fièvre typhoïde, nous verrons au cours de cette étude, qu'il faut attendre 1949 pour retrouver un chiffre inférieur, et cela avec une population sensiblement équivalente.

Ceci fait que Marseille a de tous temps été considérée comme un des foyers permanents de l'endémie typhoparatyphoïdique en France. Quelques chiffres vont nous montrer cette permanence. (Tableau I).

Que pouvons-nous dégager de ces quelques colonnes ?

- une irrégularité dans le nombre de cas déclarés mais aboutissant cependant à une certaine régression sur le plan local.
- une certaine diminution de l'importance de la morbidité marseillaise par rapport à celle de la France mais diminution qui n'a rien de spectaculaire.
- la part importante qui revient à Marseille dans l'endémie nationale, et sa stabilité. Les fièvres typhoparatyphoïdes à Marseille représentent 3 à 4 % de la totalité des cas déclarés en France, ce qui, en extrapolant reviendrait à dire que si en 1947, chacun des 90 départements français avait eu une morbidité typhique comparable à celle de Marseille, il y aurait eu en France 30.780 cas de

dothiénentérie - il y en a eu 10.797.

TABLEAU I

Affections typhoïdes à Marseille et en France de 1942 à 1947

Années	MARSEILLE			FRANCE			Morbidity	Mortality
	Morbidity	Mortality	Mortality Morbidity	Morbidity	Mortality	Mortality Morbidity		
1942	440	90	20,3 %	10 642	1497	14,1 %	4,1 %	6 %
1943	645	127	19,6 %	14 175	1544	10,8 %	4,5 %	2,5 %
1944	449	102	22,9 %	10 091	1525	15,1 %	4,1 %	6,6 %
1945	387	66	21,4 %	11 604	1386	11,9 %	2,6 %	1,7 %
1946	225	50	22,4 %	8 402	72	0,8 %	0,1 %	0,1 %
1947	342	70	20,4 %	10 175	117	1,2 %	0,1 %	0,1 %

- enfin ces chiffres nous montrent l'importance de la mortalité au cours de ces affections à Marseille, puisque dans cette ville 1 typhoïdique sur 5 mourait. (1 sur 9 pour l'ensemble du territoire.)

Était-ce une malédiction qui faisait de Marseille, il y a encore quelques années, ce redoutable bastion du bacille d'Eberth, ou bien plutôt un malheureux concours de circonstances ?

Nous ne rappellerons que pour mémoire quelques éléments de l'épidémiologie des affections typhoparatyphoïdiques. Contagieuses, graves, ubiquitaires, évoluant sous le mode endémo-épidémique, les infections dues aux salmonella typhi, paratyphi A, B, voire C ont leur éclosion et leur pérennité dues à certaines propriétés de l'agent pathogène et à de multiples causes favorisantes.

LE GERME RESPONSABLE

Nous savons que dans l'organisme ses repaires sont nombreux et variés : plaques de Peyer, ganglions mésentériques, vésicule biliaire ; et que dans le milieu extérieur, si sa résistance n'est pas excessive, elle reste cependant suffisante (10 à 15 jours) pour transformer en éléments nocifs des éléments indispensables à l'homme (eau, légumes, laitages...)

LES CAUSES FAVORISANTES

Au premier chef, le malade, éliminant par ses émonctoires (féces en particulier) une quantité importante de bacilles.

Et cette source de germes va être la cause de tout le mal.

Qu'il n'y ait pas de tout-à-l'égout et ces selles vont être épandues

dans un jardin, sur les légumes, ou jetées dans une tinette de campagne, pouvant gagner par infiltration, un puits, une source.

Que ces selles rejoignent le tout-à-l'égout, elles aboutiront à la mer, polluant le rivage et les coquillages qui y prolifèrent.

Et quand bien même cela ne serait pas, il suffit d'un convalescent ou d'un membre de l'entourage du malade, dont les notions élémentaires de propreté manuelle sont peu développées pour que soient contaminés des produits alimentaires.

Et nous n'oublierons pas le manque de conscience de ceux qui vident leurs seaux hygiéniques dans les canaux d'eau potable, ou qui arrosent leurs coquillages avec de l'eau polluée.

Quelle était la situation à Marseille jusqu'en 1947 ?

— L'assainissement urbain était défectueux puisque toute la zone suburbaine était dépourvue d'égout, de même que certains quartiers peuplés comme la Corniche.

— Cette zone suburbaine, oubliée de l'égout, était de surcroît souvent privée d'eau potable, et les heureux bénéficiaires d'une eau souvent mal épurée que leur apportait le canal de Marseille, trouvaient (et trouvent encore) agréable et commode de le transformer en tout-à-l'égout en s'y délestant de toutes sortes de détritux y compris les cadavres d'animaux.

— En ce qui concerne l'eau potable, le centre de la ville n'était guère mieux partagé, puisque des études faites en 1937 ont montré que le nombre de colibacilles, de 10 au litre à la sortie de la station de Sainte-Marthe augmentait sans cesse tout au long du parcours pour être maximum à l'intérieur même de la ville.

— Le problème des égouts était crucial car, même en ville, de nombreux quartiers en étaient dépourvus comme ceux des Chartreux, d'Endoume, mais fait plus grave, le réseau existant débouchait à la mer sur le rivage comme à la Pointe-Rouge, polluant la côte. Quant au grand émissaire se déversant à l'anse de Cortiou à 10 kilomètres du centre ville il a été démontré que par fort vent d'est les eaux usées passaient entre l'île Maire et le Cap Croisette et allaient lécher les rivages de la Madrague et de la Pointe-Rouge.

Pour achever ce triste tableau des eaux usées à Marseille, disons encore que les eaux de l'Huveaune, véritable égout naturel, se déversaient et se déversent encore sans épuration préalable à la Plage du Prado. Aussi comprenons-nous le Professeur VIOLE lorsqu'il écrivait que les bords de la mer étaient l'objet d'une

grande appréhension.

Car bords de la mer et coquillages sont étroitement liés et nous touchons là à un problème qui jusqu'à ces dernières années n'a cessé de préoccuper les médecins et hygiénistes marseillais : la fièvre typhoïde d'origine coquillière.

Lorsque l'on sait que l'eau contenue dans les huîtres conserve le bacille typhique pendant 3 ou 4 semaines, que ce germe peut vivre encore plus longtemps dans le corps de l'huître, ce mollusque, véritable filtre arrêtant les germes divers et capable d'absorber jusqu'à 100 litres d'eau par jour.

Et lorsqu'on connaît la pollution des eaux de la rade de Marseille : 8.000 à 50.000 colibacilles au litre au Cap Croisette, en 1934, 1.000 à 10.000 aux moulrières du Saut du Marrot à la même époque, on ne peut être surpris de voir les médecins se pencher avec anxiété sur le problème des rapports existant entre les fièvres typhoparatyphoïdes à Marseille et les coquillages doublement pollués par l'eau dans laquelle ils se développaient et par celle que les vendeurs destinaient à leur rafraîchissement.

Aussi ne sera-t-on point étonné de la forte proportion de typhoïdes imputables aux coquillages jusqu'à ces dernières années :

— 81 % en 1928

— en 1934 : 73 % pour Telssonière

— 52 cas sur 151 étudiés en 6 ans par D. Olmer et Audier soit 34,4 %.

Et, fait important, sur une série de 187 cas à Marseille, Mattéi et Brahic montrent que :

— d'une part, les moules viennent au premier rang des coquillages contamineurs,

— d'autre part, la mortalité d'origine coquillière est de 33 % (15 % pour les autres origines).

Les perforations intestinales surviennent dans 10 % des cas au cours d'une dothiéntérie coquillière (2 % des cas lors des autres origines).

Cette gravité indiscutable nous amène à brosser rapidement le tableau évolutif de la fièvre typhoïde coquillière tel que l'ont décrit les auteurs marseillais et montpelliérains :

L'incubation apparente est parfois écourtée, et l'affection évolue en deux phases :

— le jour même ou le lendemain de l'absorption des coquillages malétiques on observe un tableau de gastro-entérite aiguë fébrile, cédant en 24 à 48 heures ; — puis après un calme trompeur de 10 à 15 jours la température

s'élève et l'infection typhique s'installe, infection marquée par la relative fréquence ou l'importance des phénomènes généraux, du syndrome hémorragique, des troubles abdominaux, d'une diarrhée fétide, des perforations intestinales.

Si l'évolution peut être celle d'une fièvre typhoïde, elle est souvent rapide et grevée d'une forte mortalité.

Cette affection grave, plus sévère dans notre ville qu'ailleurs a permis à M. LAMBERT d'écrire :

« C'est au péril de sa vie que l'on déguste les moules du Saut du Marrot aussi bien que les moules des rochers de l'Estaque. »

Pour conclure ce tour d'horizon de l'endémie typhoparatyphoïdique à Marseille et de ses principales causes jusqu'à ces toutes dernières années, nous emprunterons à J. LEGENDRE le passage suivant dont l'amère concision remplace de longues phrases :

« Sur le littoral - écrit-il - tout-à-l'égoût est synonyme de tout-à-la-mer, or les bacilles typhoparatyphiques vivent aussi bien en eau salée qu'en eau douce. La nature en éloignant l'anus de la bouche autant qu'elle a pu, s'efforce d'éviter le retour à la bouche des produits de la digestion. L'urbanisme est venu contrarier cette prévention naturelle des affections intestinales en ramenant à la bouche ce qui est sorti de l'anus. On envoie à l'égoût les eaux pluviales et ménagères en faisant semblant d'ignorer que ces eaux se grossissent d'un flot d'eaux vannes versées clandestinement des immeubles privés ou publics. Nos eaux littorales sont devenues les surfaces d'épandage pour de nombreuses villes et bourgs côtiers. Si ce mouvement se poursuit, les eaux venues des villes de l'intérieur seront amenées à la mer par pipe-line. »

Le mouvement s'est poursuivi mais nous allons voir que des facteurs nouveaux sont heureusement intervenus.

Evolution de l'Endémie Typhoparatyphoïdique à Marseille de 1940 à 1953.

Nous allons nous attacher plus en détail à la vie de l'affection qui nous occupe, dans notre cité, tout au long des quatorze dernières années.

Nous apporterons essentiellement des chiffres qui sont des chiffres officiels. Ces chiffres, s'ils ne représentent pas tous les cas qui existèrent, nous donnent cependant une idée de la maladie en cause. Et si nous ne pouvons affirmer qu'en 1953 il n'y a eu que 85 cas de dothiéntérie à Marseille pour 591 en 1940 (nombre de déclarations), nous pouvons cependant dire, en restant près de la vérité, que de 1940 à 1953 l'endémie a régressé dans la proportion de 7 à 1

Dans une première partie, sous forme de tableaux et de courbes, nous donnerons les éléments de base de cette étude, en regrettant de ne pouvoir fournir, pour les années de 1940 à 1948

TABLEAU I
Morbidité de quelques Maladies infectieuses à Marseille. (1)

Années	Typhoïde et Paratyphoïdes	Diphtérie	Poliomyélite	Méningite cérébro- spinale	Coqueluche	Mélicoccie	Scarlatine
1940	591						
1941	516						
1942	440	968	8				
1943	645	451	5				
1944	419	321	1				
1945	301	533	14				
1946	223	433	6				
1947	342	312	8				
1948	241	224	4				
1949	204	142	41	17	106	17	169
1950	186	143	4	7	106	38	237
1951	96	126	24	14	66	17	177
1952	62	89	54	15	56	20	160
1953	85	122	15	30	42	27	290

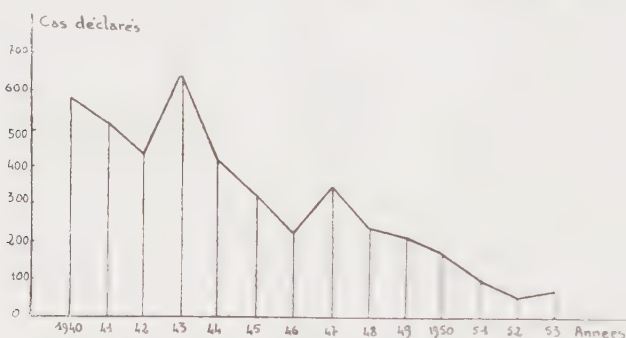
(1) Les chiffres présentés dans les différents tableaux nous ont été communiqués par Monsieur le Docteur DE MOUZON. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

des statistiques aussi importantes que pour les années de 1945 à 1953,

et dans une deuxième partie nous essaierons aussi honnêtement que possible, de tirer les enseignements de ces chiffres.

Il est certain que d'autres éléments que ceux avancés ci-dessous doivent être discutés dans cette étude ; ils trouveront leur place dans les chapitres suivants.

Pour les lièvres typho paratyphoïdes, nous pouvons illustrer ce tableau en portant en abscisse les années, en ordonnée le nombre de cas déclarés, ce qui donne la courbe suivante :



Pour les seules affections à *Salmonellae typhi* ou paratyphi à Marseille nous possédons encore les renseignements suivants :

TABLEAU II
Fièvres Typhoparatyphoïdiques et Age des Malades

Années	Nombre de cas		
	Enfants et Adolescents	Adultes	Vieillards
1949	73	125	6
1951	33	60	3
1952	18	42	2
1953	33	54	1

En ce qui concerne les germes en cause pour les 447 cas

enregistrés en 1949, 1951, 1952, 1953, la répartition est la suivante :

- Bacille d'Eberth : 394
- Salmonella paratyphi A : 17
- Salmonella paratyphi B : 36

Si nous envisageons maintenant les modes de contamination au cours des années 1949, 1951, 1952, 1953 (1) nous obtenons le tableau suivant :

TABLEAU III
Fièvres Typhoparatyphoïdes et Modes de contamination.

Années	Nombre de cas													
	Dus à l'eau							Dus aux Coquillages				Dus aux Crudités	Par contact direct	Origine indéterminée
	TOTAL	Canal	Puits	Sources	Citernes	Crèmes glacées	Glaces Baignades	TOTAL	Huitres	Moules	Divers			
1949	86	55	7	9	1	11	3	55	16	20	19	26	7	30
1951	25	17	5	1			2	47	15	20	12	8		16
1952	11	6	2	1		2		21	8	9	4	9	3	18
1953	15	8	2	2		2		42	9	20	13	16	1	11

(1) Il nous a été impossible de nous procurer les chiffres correspondants pour 1950

La répartition mensuelle des cas déclarés, au cours des mêmes années est la suivante :

TABLEAU IV
Répartition Mensuelle des cas déclarés.

Années	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septem.	Octob.	Novem.	Décem.
1949	12	15	12	14	26	23	18	28	8	18	13	17
1950	30	24	14	7	14	16	4	17	15	18	21	6
1951	5	8	12	12	1	6	4	10	9	12	8	9
1952	3	5	2	3	3	6	5	4	11	7	8	5
1953	6	2	8	3	7	9	5	5	12	10	11	7

Enfin, si pour la même période nous comparons les morbidités typhoparatyphoidiques à Marseille et dans la France entière, nous obtenons le tableau V.

TABLEAU V

Année	Morbidity		Morbidity Marseille
	à Marseille	en France	Morbidity France
1949	204	22 478	0,8 %
1950	186	10 826	1,7 %
1951	96	5 349	1,8 %
1952	62	5 869	1,05 %
1953	85	3 903	2,1 %

De ces chiffres nombreux quels renseignements pouvons-nous extraire ?

TABLEAU I

Nous pouvons y discerner 3 périodes :

1°/ De 1940 à 1944 : époque troublée dans tous les domaines : l'endémie typhoparatyphoidique à Marseille est puissante, se maintient à des chiffres élevés, variables d'une année à l'autre : cependant le nombre de cas déclarés en 1944 est inférieur de 172 à celui de 1940, soit une diminution de 29,1 %.

2°/ De 1945 à 1949 : d'importantes améliorations en matière d'hygiène et de prophylaxie ont été réalisées ; l'endémie, malgré le clocher de 1947, cède du terrain. La diminution du nombre de cas déclarés est de 103 entre 1945 et 1949, soit 33,5 %.

3°/ De 1950 à 1953 : malgré une légère augmentation de 1952 à 1953, l'endémie dothiénentérique cède rapidement et d'une façon importante du terrain, puisque la régression est de l'ordre de 54,3 % ; et en 1951, pour la première fois, moins de 100 cas de typhoïdes sont déclarés à Marseille.

Au cours de ces mêmes dernières années : 1949 - 1953 que sont devenues quelques autres maladies infectieuses ?

La diphtérie perd lentement du terrain : la régression est de l'ordre de 14 %.

— La poliomyélite accuse une régression de 63 %, mais le

mystère qui entoure cette affection n'est pas encore éclairci et les chiffres très variables reproduits dans le tableau I sont loin de nous fournir une explication.

— La coqueluche régresse régulièrement et cette diminution, au cours des 5 dernières années, est importante : 60 % environ.

— Mais en revanche, la **méningite cérébro-spinale**, la **mélitococcie** et la **scarlatine** fournissent un contingent de malades toujours aussi important, et même en augmentation.

TABLEAU II.

Les chiffres publiés depuis 1949 montrent la constante prédominance des cas d'adultes sur ceux des autres âges. Et ceci, vu le nombre croissant des enfants vaccinés des deux sexes, et la vaccination des adultes du sexe masculin au cours de leur service militaire, pose les problèmes de la fièvre typhoïde chez les vaccinés, et de la vaccination. Nous reviendrons sur ce problème dans un autre chapitre.

TABLEAU III.

Un fait nous surprend : en 1949 l'eau sous ses diverses formes jouait, dans l'endémie marseillaise un rôle plus important que les coquillages. Depuis 1950 ceux-ci reprennent leur ancienne position et s'avèrent beaucoup plus typhogènes que l'eau.

Toutefois, pour les coquillages, les moules restent le facteur essentiel et nous aurons l'occasion de revenir sur ce point ainsi que sur les relations existant entre les moules contaminées et les eaux polluées de la rade de Marseille.

Quant aux huîtres, elles bénéficient évidemment, d'une part de la réglementation de leur culture, et d'autre part de la stabulation au parc salubre du Frioul, et de l'amélioration de l'eau des bornes-fontaines servant encore trop souvent à les rafraîchir.

En ce qui concerne l'origine hydrique, nous voyons que la politique d'épuration de l'eau porte ses fruits, mais l'on peut être surpris que la proportion des cas imputables à l'eau du canal ait peu varié : 63,9 % en 1949 - 53 % en 1953.

Ceci cependant paraît explicable par le fait que depuis 1949 de nombreuses habitations ont été construites dans les faubourgs et la banlieue de Marseille, habitations obligatoirement dotées de l'eau courante, et que nombreux sont les habitants de cette zone qui, jusque là dépourvus d'adductions d'eau, ont acquis cet élément indispensable du confort et d'une meilleure hygiène.

Si les mathématiques n'avaient pas qu'un lointain rapport avec

la médecine, nous pourrions écrire l'égalité :

Possesseurs d'eau courante plus nombreux = diminution des cas de typhoïde dus aux puits, sources, citernes...

comme nous le montre le tableau III.

TABLEAU IV.

Mise à part la recrudescence annuelle des mois d'Août et de Septembre due le plus souvent aux coquillages pêchés sur le rivage par les baigneurs, nous remarquons cependant la persistance de cet état en Septembre, Octobre et Novembre 1953, persistance qui pourrait être due au fait que les grèves du mois d'Août ont amené aux égouts et par là à la mer une quantité importante d'ordures ménagères et de matières usées, ayant d'ordinaire une autre destination. Y-a-t-il eu une pollution plus grande des eaux de la rade de Marseille ? Si le nombre des cas déclarés de fièvre typhoïde d'origine coquillière a doublé de 1952 à 1953, passant de 21 à 42, pour trancher la question il nous faudrait posséder les résultats d'analyses d'eau de mer faites à cette époque et connaître la répartition des typhoïdes coquillières au cours de l'année 1953. Nous n'avons pu avoir ces renseignements.

TABLEAU V.

Par rapport à la situation en France, la situation à Marseille continue à s'améliorer.

Le rapport morbidité Marseille / morbidité France était de 3,1 % en 1947; il est de 2,1 % en 1953, ayant augmenté depuis 1952, mais nous avons soulevé plus haut l'incidence possible en 1953 des troubles sociaux.

Un chiffre nous frappe, celui de 1949 où l'endémie marseillaise n'atteignait pas 1 % de l'endémie française. Il est remarquable que cette année qui fut, dans le domaine des fièvres typhoïdes, très meurtrière en France, épargna relativement Marseille.

Au terme de ce chapitre, il nous semble intéressant de retenir les faits suivants :

— régression de la morbidité typhoparatyphoïdique marseillaise par rapport à celle de la France, surtout depuis 1949-50;

— régression de l'endémie typhique à Marseille, progressive jusqu'en 1949, brusque ensuite (moins de 100 cas annuels déclarés);

— à Marseille, forte proportion des cas dus au bacille d'Eberth mais depuis 1949 proportion non négligeable des cas dus à *Salmonella paratyphi B* (8,04 %).

L'année charnière paraissant être 1949, nous devons nous demander ce qu'il y a eu cette année-là.

1949

La Chloromycétine.

C'est en 1947 que BARTZ, ERLICH, SMITH, JOSLYN et BURKHOLDER isolèrent la chloromycétine du *Streptomyces venezuelae*. Deux ans plus tard la synthèse sur le plan industriel était réalisée, le chloramphénicol était né, et les essais thérapeutiques effectués chez l'animal et chez l'homme avec le produit de synthèse donnèrent des résultats identiques à ceux obtenus avec l'antibiotique d'origine biologique.

Sans nous attarder sur les propriétés thérapeutiques remarquables de cet antibiotique dans maintes affections, en particulier dans les affections à *Salmonella*, nous nous attacherons, grâce aux travaux de différents auteurs, à l'étude de quelques points particuliers intéressant notre étude.

Et tout d'abord, quelle est la sensibilité des germes typho-paratyphoidiques à cet antibiotique ?

De leurs premiers travaux, BURKHOLDER et COLL, concluent que le bacille d'Eberth est inhibé à 100 %, in vitro, par une concentration de chloromycétine de 3 à 6 microgrammes par cm³. MAC LEAN, sur 37 souches de *Salmonella* étudiées, les trouvent toutes sensibles à une concentration d'antibiotique inférieure à 10 microgrammes par cm³. Les conclusions de LE MER sont les mêmes.

Cependant, d'après ces différents auteurs, le bacille d'Eberth serait plus sensible au chloramphénicol que *Salmonella paratyphi A* et surtout que *Salmonella paratyphi B*.

Le passage de la chloromycétine dans l'organisme a été minutieusement étudié, tant chez l'homme que chez l'animal. Des différents travaux il ressort que, chez l'homme, cet antibiotique est rapidement retrouvé, après son administration, dans le sang, la bile, les urines, le liquide céphalorachidien.

Dans le sang, dès la deuxième heure après son administration orale, le médicament est retrouvé à une concentration forte (17 microgrammes par cm³ en moyenne pour une dose orale de 1 g.) ; cette concentration sanguine, sensiblement proportionnelle à la dose administrée, diminue rapidement pour n'être plus égale qu'à la moitié du taux maximum mentionné ci-dessus, 6 à 8 heures après l'absorption orale, d'où la nécessité des doses fractionnées. Enfin, d'après J.-J. POISSON, le passage du chloramphénicol dans

le sang varierait suivant les malades, mais cependant les taux minima décelés correspondent à ceux estimés comme bactériostatiques in vitro.

Dans la bile il semble que le passage de l'antibiotique ne soit pas aussi satisfaisant. GLAZKO, WOLF, DILL et CALVIN BRATTON ont étudié l'élimination du produit sur un sujet porteur d'une fistule biliaire. Ils ont constaté que dans les 24 heures, 2,7 % seulement de la dose ingérée étaient éliminés par la bile et 0,14 % sous une forme active. Pour une dose de 1 gramme, la concentration de cette fraction active n'a pas dépassé 2,8 microgrammes par cm³ soit environ le 1/6 de la concentration sanguine pour une prise orale identique.

Cependant les mêmes auteurs dans d'autres cas, ont trouvé que la fraction active après une dose orale de 1 g. avait un maximum de 4 microgrammes par cm³, 6 heures après l'ingestion.

Par ailleurs, le fait que le chloramphénicol se concentre dans la bile en majeure partie sous forme de dérivés ni très inactifs est contesté par certains auteurs.

Enfin une notion intéressante a été retenue par TOURNIER. De nombreuses expériences faites sur l'animal, il résulte qu'après ingestion orale le chloramphénicol se retrouve dans la lymphe à une concentration supérieure de 50 % à celle du sang.

Aux résultats remarquables obtenus par la chloromycétine sur les germes typhoparatyphoïdiques tant in vitro qu'in vivo, il faut cependant opposer les rechutes, moins fréquentes actuellement qu'en 1949-1950. Sont-elles dues à des bacilles d'Eberth chloromycétinorésistants?

Sur cet important problème les avis sont partagés, suivant les auteurs.

In vitro, DULONG de ROSNAY et du PASQUIER, après 10 passages en bouillon additionné de chloromycétine en quantité croissante, constatent que toutes les souches étudiées (*S. typhi* et *S. paratyphi B*) sont devenues résistantes à des taux élevés, mais que dans une certaine mesure cette résistance acquise est réversible.

DULONG de ROSNAY, SEDAILLAN, en France rapportent quelques cas de typhoïdes au cours desquelles la sensibilité du germe à l'antibiotique a diminué.

AUBERTIN, DULONG de ROSNAY et du PASQUIER constatent que dans 35 % des cas cette sensibilité des germes isolés à la fin de la maladie est moins grande que celle des souches étudiées au début du traitement.

A l'étranger, COLQUHAM et WETCH rapportent un cas

dans lequel la sensibilité à la chloromycétine du germe en cause (B. d'Eberth) était de 12 microgrammes par cm^3 au début de la maladie et de 35 microgrammes cm^3 lors d'une rechute. Une augmentation des doses de médicament donné au malade amena sa guérison définitive.

Devant tous ces cas peut-on parler de chloromycétino-résistance vraie? Il ne semble pas que cela soit permis et peut-être vaut-il mieux envisager des souches de *Salmonella* qui ne se montrent sensibles qu'à des doses de chloromycétine dépassant le taux de concentration sanguine que l'on peut obtenir avec des doses raisonnables du médicament.

S'opposant aux cas rapportés ci-dessus, qui sont des cas isolés, la majorité des auteurs sont d'accord sur le fait que la chloromycétino-résistance des *Salmonella* n'existe pas.

C'est LE MER qui a observé que la sensibilité d'origine était conservée dans les coprocultures encore positives après traitement. TOURNIER rapporte que chaque fois qu'il a été possible de comparer le comportement du germe isolé au début de la maladie et lors d'une rechute, sa sensibilité au chloramphénicol s'était montrée constante.

R. MARTIN et ses collaborateurs rapportent 38 cas de typhoïde traités par la chloromycétine. Parmi ces 38 cas ils ont observé quelques rechutes au cours desquelles les souches isolées avaient conservé vis à vis de l'antibiotique la sensibilité des souches d'origine, et quelques convalescents ayant conservé une coproculture positive, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence une souche devenue chloromycétino-résistante.

Est-ce à dire que cette résistance n'existe pas? N'ayant pas d'expérience personnelle sur cette question nous ne pouvons avoir une idée du problème qu'à travers la littérature médicale. Et à l'heure actuelle il semble qu'on n'ait pas décrit de souches de *Salmonella* spontanément résistantes à la chloromycétine.

D'autre part, dans la grande majorité des cas, cette sensibilité se retrouve inchangée chez les convalescents encore porteurs de germes, et chez les malades, lors d'une rechute; la chloromycétino-résistance acquise *in vivo* est rarissime, encore s'agit-il plutôt dans ces cas d'une diminution de la sensibilité du germe à la chloromycétine.

Le fait que la chloromycétine diffuse bien dans l'organisme, le fait aussi que la chloromycétino-résistance soit rarissime, faits auxquels s'ajoutent des convalescents encore porteurs de germes, et des malades faisant des rechutes au cours d'une fièvre typhoïde tout cela porte l'attention sur les porteurs de germes dans leurs

rapports avec le chloramphénicol.

Avant d'exposer les résultats de notre observation à Marseille, il nous a paru bon de faire un tour d'horizon de la littérature mondiale concernant cette importante question.

Parmi les porteurs de germes il y a les malades, certains convalescents et quelques rares porteurs chroniques. Quelles sont les voies d'émission des germes en cause? Chez le malade, si les urines et les excréta divers peuvent contenir le germe responsable de l'affection, c'est essentiellement par les matières fécales que sont éliminés les *Salmonella*. Comment se fait cette élimination? Elle est précoce, dès le début de la maladie, allant croissant jusqu'à la fin du deuxième septenaire (le maximum des coprocultures positives se situant vers le 12^e - 15^e jour de la maladie) puis décroissant jusqu'à la guérison pour disparaître dans un grand nombre de cas au cours de la convalescence.

Chez le malade quelle est la source de ces germes?

Elle semble être triple :

— dans les ulcérations intestinales où peuvent se développer les bacilles typhoparatyphoidiques, ensemençant constamment les fèces.

— dans les foyers ganglionnaires du mésentère, où « isolés dans une plage non vascularisée et à l'abri de la pénétration de l'antibiotique, certains bacilles restés vivants, peuvent, lors de la reperméabilisation de ces zones mortifiées, passer à nouveau dans la circulation et provoquer une rechute ». Ceci a été vérifié par des autopsies de malades ayant succombé au cours d'une fièvre typhoïde.

Pour stériliser ces foyers il est nécessaire que l'antibiotique parvienne à leur niveau d'où l'intérêt de sa concentration dans la lymphe.

— enfin dans la vésicule biliaire où les *Salmonella* colonisent avec prédilection.

En ce qui concerne les porteurs de germes, convalescents ou chroniques, l'accord semble être fait pour rendre responsable la bile, et donc la vésicule biliaire, de l'ensemencement intermittent des fèces. Ceci ayant été démontré par l'expérimentation chez l'animal et par des interventions pratiquées sur la vésicule biliaire de l'homme pendant la vie.

Un point important enfin concernant les porteurs de germes est la non proportionnalité existant entre la gravité de l'affection et la quantité de germes émis pendant et après la maladie. Quelle

qu'ait été l'importance de l'atteinte, les sujets peuvent rester porteurs convalescents; qu'ils aient eu une forme grave de l'affection ou une forme fruste ou atténuée, le danger de contamination, le péril légal restent les mêmes; la guérison clinique n'est pas toujours la guérison bactériologique.

Quels sont donc les résultats observés par les différents auteurs avec l'utilisation de la chloromycétine?

Chez les malades tout d'abord: la majorité des auteurs paraissent d'accord pour affirmer qu'avec cet antibiotique la négativation des coprocultures est obtenue dans un délai moyen de 4 jours; mais ceci nécessite quelques précisions et quelques réserves; ainsi MONTANA suit 7 malades chez qui il constate la négativation des coprocultures dès le premier jour du traitement, coprocultures constamment négatives jusqu'au 50^e jour après la guérison (jour où cessent les observations) de même R. MARTIN constate la négativation des coprocultures dans 57 % des cas après 48 heures de traitement et dans 92 % des cas après le 8^e jour; les constatations du Professeur MATTEI sont identiques. LE MER avance un taux de coprocultures négativées après 8 jours de traitement de 94 %. Cependant G. RENOUX, sur 18 malades dont 13 ont été régulièrement suivis quant aux coprocultures, observe que la stérilisation de ces dernières objectivée par 2 résultats négatifs à une semaine d'intervalle demande plus de 3 semaines chez 6 malades sur 12.

Et malgré cette négativation importante rapportée par de nombreux auteurs, HILL, ARMSTRONG, SEDAILLAN, BENHAMOU, observent que 50 % des malades traités restent porteurs de germes plusieurs semaines après la guérison clinique de la fièvre typhoïde.

Comment peut-on expliquer ces divergences d'opinion? Vraisemblablement par le fait que toutes les observations ci-dessus ont été émises en 1949-50, c'est-à-dire à une époque où la thérapeutique par la chloromycétine faisait ses premiers pas; les médecins, en effet, ne tardèrent pas à constater que la négativation rapide des selles des malades, la diminution du nombre de porteurs de germes convalescents et la diminution même de la durée de ce portage étaient étroitement liés à la précocité du traitement antibiotique et à sa prolongation.

Chez les porteurs de germes, la situation semble plus confuse. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature un travail de synthèse, mais des rapports, des observations que nous rappellerons brièvement.

J. D. HUGUES écrit: «il est assez curieux d'observer que les grosses doses de chloromycétine données pendant une période

de 2 semaines ne parviennent pas à stériliser les porteurs chroniques de germes ».

WOODWARD, SMADEL et LEY affirment que la chloromycétine n'a pas d'effet sur les porteurs de germes, n'ayant pas obtenu de résultats satisfaisants malgré un traitement de 2 semaines.

En revanche, DOUGLAS rapporte un cas de porteur chronique de germes (typhoïde en 1943) traité en 1949 et pour lequel la négativation définitive des selles fut obtenue après 4 jours de traitement.

RUMBALL et MOORE rapportent le cas d'un enfant de 9 ans ayant eu une fièvre typhoïde en 1948, devenu porteur de germes et pour lequel la négativation des selles fut obtenue après 2 cures de chloromycétine.

VANDERWEIJDt et Madame ALEXANDRAVICHUS concluent que la chloromycétine donnée à des doses suffisantes et assez longtemps blanchit les porteurs de germes si la bile ne contient pas de germes, mais si par contre le malade a des bacilles typhiques dans sa bile, la chloromycétine ne semble pas le stériliser et on retrouve les bacilles dans les selles.

La vésicule biliaire semble jouer en effet un très grand rôle en ce qui concerne les porteurs de germes typhiques ou paratyphiques, et la difficulté que l'on rencontre pour les stériliser, au point que dans ce but, J. MARIE et SERINGUE, chez certains de leurs malades ont provoqué une chasse biliaire pour remettre les germes en liberté dans l'intestin où l'antibiotique peut les atteindre facilement, la contraction vésiculaire étant obtenue par des injections d'extrait posthypophysaire et l'administration perlinguale d'adrénaline.

Cependant la vésicule biliaire ne paraît pas tout expliquer pour les porteurs de germes puisque DOUGLAS rapporte un cas de porteur traité en 1949 pour lequel avait été pratiquée en 1943 une cholécystectomie après fièvre typhoïde.

L'accord n'est donc pas fait et pour terminer ce chapitre nous donnerons deux opinions contradictoires :

« Le problème des porteurs de germes n'est pas résolu par la chloromycétine » écrit CEPHALU.

« Il est permis d'entrevoir une diminution progressive de la typhoïde à la suite de l'administration judicieuse d'antibiotique » affirment J. BOYER, L. CORRE-HURST et M. TISSIER.

En face de ces divergences d'opinion, voyons, si par l'étude de la situation à Marseille, nous pouvons apporter notre faible contribution à cet important problème qu'est la lutte contre les fièvres typhoparatyphoïdes.

L'Endémie Marseillaise et la Chloromycétine.

L'antibiotique nouveau est mis à la disposition des hôpitaux marseillais le 15 Septembre 1949 et six mois plus tard le docteur PERIOT et ses élèves apportent les résultats de leur observation, concernant 102 cas de fièvre typhoïde traités par la chloromycétine.

A ce moment là, 1 malade sur 3 seulement sortait de l'hôpital la coproculture ayant été négative à 2 reprises.

En outre sur ces 102 cas, 9 tubages duodénaux avec biliculture ont été faits, en phase apyrétique, avant la réalimentation, et les 9 bilicultures furent négatives.

Cependant, dans sa thèse en 1950, FINIDORI concluait : « Malgré la vaccination, malgré les mesures d'hygiène d'ordre général et les efforts d'éducation du public, l'endémie demeure redoutable ».

Que s'est-il passé depuis cette date ?

Nous étudierons tout d'abord les résultats obtenus par la chloromycétine sur 59 typhoïdiques pour lesquels des coprocultures ont été faites dans le service du Docteur PERIOT, cas auxquels nous en adjoindrons 28, étudiés par le Docteur GEVAUDAN.

Ensuite devant le fait constaté sur les statistiques, de la nette régression du nombre de cas de fièvre typhoïde déclarés à Marseille, nous discuterons quel a pu être le rôle des facteurs de lutte contre cette affection, autres que le chloramphénicol.

Présentation de 59 cas de typhoïde traités par la chloromycétine dans le service de Monsieur le Docteur PERIOT.

Le diagnostic de tous les cas de fièvre typhoïde présentés a été confirmé par l'hémoculture et le séro-diagnostic de WIDAL.

1. Mlle M. G., 28 ans. — Entre à l'hôpital le 15/9/49. Une coproculture faite 2 mois après, en novembre, la malade étant guérie, est positive.
2. M. M. V., 37 ans. — Entre dans le service le 12/10/9. Il reçoit 36,5 g. de chloromycétine et fait une rechute le 22/10, pour laquelle il reçoit à nouveau 25 g. de médicament. La coproculture, positive lors de la rechute a été refaite à plusieurs reprises par la suite et a été constamment négative.
3. M. F. A., 28 ans. — Entre dans le service le 13/10/49, fait une rechute en cours de traitement. La dose totale d'antibiotique administrée a été de 30 g. La coproculture positive au 5^e jour de la rechute est négative 12 jours plus tard.
4. M. Cl. P., 18 ans. — N'ayant reçu qu'une injection de vaccin, entre à l'hôpital le 14/10 49, au 12^e jour de la maladie. La coproculture est positive le 26^e jour, après administration de 26 g. de chloromycétine; elle est encore positive au 39^e jour, 4 jours avant que le malade ne quitte le service.
5. Mlle P. D., 29 ans. — Non vaccinée; entre dans le service le 12/10/49 au 17^e jour de la maladie. Le traitement antibiotique est commencé le 17/10; le 21/10 la coproculture est négative.
6. Mlle M.-J. B., 19 ans. — Non vaccinée; entre à l'hôpital le 15/10 49 au 8^e jour de la maladie. Une coproculture pratiquée le 27/10 après 27 g. de chloramphénicol et en phase d'apyrexie est positive. Une nouvelle coproculture, pratiquée le 4/11, après une complication est positive.

7. Mlle P. A., 26 ans. - - Non vaccinée, bien qu'infirmière, entre dans le service le 18/10/49 au 6^e jour de la maladie. La coproculture positive le 20/10, est négative le 28 10 après 22 g. d'antibiotique; elle est à nouveau positive le 4/11, et est enfin négative 2 mois après.
8. M. F. R., 39 ans. — Vacciné; entre dans le service le 18 10 49 au 8^e jour de la maladie. Une coproculture faite le 24/10 après que le malade ait reçu 20 g. de chloromycétine, est négative.
9. Mlle D. J., 20 ans. — Entrée à l'hôpital le 22 10 49, reçoit en 15 jours 58,25 g. de chloromycétine. La coproculture, négative à la fin du traitement, est à nouveau positive 10 jours plus tard.
10. Mlle M. Y., 17 ans. — Vaccinée; est hospitalisée au 4^e jour de la maladie le 22/10 49. La coproculture est positive le 7/11 après 32,50 g. de chloromycétine.
11. Mme M. le T., 28 ans. — Incomplètement vaccinée, entre à l'hôpital le 23/10/49 au 15^e jour de la maladie. Après avoir reçu 5 g. de médicament, la coproculture est négative le 25/10; elle l'est toujours le 28 10, la dose ingérée étant alors de 14 g. au total.
12. Mlle G., 17 ans. — Hospitalisée le 23 10 49, reçoit en 9 jours 26,25 g. Coproculture négative.
13. Mme L., 22 ans. — Entre à l'hôpital le 28/10 49. La dose totale est de 25,5 g. en 9 jours. La coproculture, positive pendant le traitement, est négative 8 jours après la fin de celui-ci.
14. Mme J.-M. J., 26 ans. — Non vaccinée, bien que femme de salle, entre dans le service le 23 10 49 au 7^e jour de la maladie. Une coproculture pratiquée le 28 10 après 16,5 g. de chloromycétine est négative. (dose totale de 28,5 g.; traitement arrêté le 2.11), mais elle est positive le 7/11, pour se négativer à nouveau le 15/11.
15. Mlle L. P. — Reçoit au total 25,5 g. de chloramphénicol, le traitement étant arrêté le 7.11 49. Des coprocultures faites les 14/11, 21 11, 28 11 et 4.12 sont toutes négatives.
16. M. M. F., 22 ans. — Vacciné correctement, entre à l'hôpital le 30/10 49, 2 jours après le début de la maladie. Une coproculture pratiquée le 3/11 est positive; traitement arrêté le 15/11, la dose totale de chloromycétine ayant été de 29 g. Des coprocultures pratiquées le 21 puis le 27/11 sont négatives.

17. M. S. K., 43 ans. — Non vacciné, est hospitalisé le 6-11-49 au 10^e jour de la maladie. Le traitement, arrêté le 18-11, a comporté 30 g. de chloromycétine. Une coproculture pratiquée le 28-11 est négative.
18. M. P. P., 29 ans. — Entre dans le service au 5^e jour de sa maladie le 14-11-49. Des coprocultures faites le 9 et le 11-12 sont positives. Faites à plusieurs reprises par la suite, elles sont négatives.
19. M. B. E. 31 ans — Vacciné, entre à l'hôpital le 5-11-49 au 8^eme jour de maladie. Il recevra 23 g. de chloromycétine, le traitement étant arrêté le 21-11. Une coproculture pratiquée le 28-11 est positive.
20. Mme. R. D. — Non vaccinée, est hospitalisée le 17-11-49 au 8^eme jour de maladie. Le traitement arrêté le 3-12 est fait d'une dose totale de chloromycétine de 62,5 g. Une coproculture est négative le 6-12, puis positive le 12-12. De nouvelles coprocultures sont pratiquées le 16-12-49 et le 7-1-50 ; elles sont négatives.
21. M. M. J. 30 ans — Entre à l'hôpital le 22-11-49 au 12^eme jour de maladie. Le traitement comportant au total 34,5 g. est arrêté le 4-12 ; une coproculture le 5-12 est négative, mais une rechute se produit le 1-1-50 et après 25,75 g. de chloromycétine, une nouvelle coproculture le 6-1-50 est négative,
22. M. D. R. 32 ans — Vacciné, entre dans le service le 24-11-49 au 8^eme jour de la maladie. Une coproculture, pratiquée le 5-12 est négative, le traitement comportant une dose totale de 25 g. de chloromycétine ayant été arrêté la veille.
23. M. A. M. 31 ans — Est hospitalisé le 9-12-49. Il reçoit au total 15,25 g. Les coprocultures pratiquées le 10-12-49 sont négatives.
24. Mme. M. E. — Entre à l'hôpital le 12-12-49 au 10^eme jour de la maladie. Le traitement comportant au total 47,5 g. de chloramphénicol est arrêté le 6-1-50. Coproculture positive le 12-1-50 ; négative le 3-2-50.
25. Mme. B. L. 61 ans — Non vaccinée, entre dans le service le 14-12-49 au 30^eme jour de la maladie. Le traitement, 32 g. de chloromycétine, est arrêté le 24-12. Coproculture négative le 27-1-50.

26. M. D. P. — Est hospitalisé le 17-12-49 au 11ème jour de la maladie. La chloromycétine, donnée avec un total de 25,75 g. est arrêtée le 21-12 ; une coproculture est positive le 16-1-50.
Le malade est réhospitalisé du 9 au 16 pour une rechute ; le traitement antibiotique est repris et le 11-2-50 une biliculture est négative. Quelques jours plus tard, le 17-2, on pratique une coproculture : elle est négative.
27. Mme. M. A. 26 ans — Malade depuis le début du mois de décembre, entre le 23-12. Elle recevra jusqu'au 1-1-50 35,75 g. puis, à l'occasion d'une rechute, à nouveau 34 g. du 15 au 23-1-50. Coprocultures :
négative le 10-1-50
négative le 16-1-50
négative le 28-1-50
positive le 1-2-50
négative le 7-2-50
28. M. M. R., 29 ans. — Entre à l'hôpital le 23-12-49, la maladie ayant débuté le 15-2. La dose totale de chloromycétine administrée, arrêtée le 6-1-50 est de 29 g.
Une coproculture est positive le 16-1-50. Refaite le 4-2-50 elle est négative.
Une biliculture pratiquée le 27-1-50 est négative.
29. Mme P. — Entre dans le service le 27-12-49. Le traitement, 28 g. de chloromycétine, est arrêté le 6-1-50. La coproculture le 5-1-50 est négative.
30. Mme F. E., 48 ans — Entre à l'hôpital le 15^e jour de la maladie, le 29-12-49. Elle reçoit au total 25 g. de chloramphénicol, le traitement étant arrêté le 13-1-50. Coproculture positive le 20-1-50 ; un nouvel examen bactériologique des selles est négatif le 3-3-50.
31. Mlle. R. H. 20 ans et demi — Est hospitalisée le 2-1-50 pour une rechute de fièvre typhoïde. Elle reçoit du 2 au 9 janvier une dose totale de 25 g. de chloromycétine. Les coprocultures pratiquées le 23-1-50 et le 16-2-50 sont négatives.
32. Mme B. M., 38 ans. — Entre dans le service le 30-12-49 au 7^e jour de la maladie. Des coprocultures pratiquées le 11-1-50, le 16-1 et le 8-2 sont positives.
33. M. T. G., 28 ans. — Entre à l'hôpital le 1-1-50. Avant reçu 28 g. de chloromycétine, une coproculture est pratiquée le 9-1 ; elle est négative. L'antibiotique est poursuivi jusqu'à une dose totale de 35 g. et des coprocultures faites les 25 et 30 janvier sont positives.

34. M. W. A., 4 ans. — Est hospitalisé le 5-1-50. Une coproculture pratiquée le 12-1 est négative. A ce jour, l'enfant a déjà reçu 14 g. de chloromycétine, qui est poursuivie jusqu'à une dose totale de 47,5 g.
35. Mme F. V., 22 ans. — Entre dans le service le 16-1-50 au 7^e jour de maladie. Le traitement est arrêté le 28-1, la dose totale étant de 30,5 g. Une coproculture pratiquée le 24-1 est positive, mais ces examens répétés le 13 puis le 22-2 sont négatifs.
36. Mme D., 17 ans 1/2. — Est hospitalisée le 22-1-50, malade depuis 15 jours. Le traitement consistant en 39 g. de chloromycétine est arrêté le 10-2. Des coprocultures faites le 9 et le 15-2 sont positives.
37. Mme P., 25 ans. — Entre à l'hôpital le 22-1-50. La malade reçoit au total 48 g. de chloromycétine arrêtée le 20-2.
Coprocultures : négatives le 7 et le 9-2
positive le 13-2
négative le 22-2.
38. M. G. C., 10 ans. — Est reçu dans le service le 24-1-50, la maladie ayant débuté le 3-1. Pour ce malade,
une biliculture se révèle négative le 27-1
une coproculture est négative le 3-3.
39. Mlle S. F., 10 ans. — Est hospitalisée le 24-1-50 au 3^e jour de la maladie. Le traitement, 34,5 g. de chloromycétine, est arrêté le 4-3. Des coprocultures pratiquées les 3, 15 et 31 mars sont négatives.
40. Mme L., 18 ans. — Entre à l'hôpital le 28-1-50. Une coproculture le 6-2 est négative, mais cet examen pratiqué à nouveau, est positif à 2 reprises, le 13 et le 18-2. Le traitement consiste en 55 g. de chloromycétine; il est arrêté le 23-2.
41. Mme M. A., 38 ans. — Est admise dans le service le 31-1-50, le début de la maladie remontant à 4 jours. Après une dose totale de 47 g. une coproculture pratiquée le 20-2 est négative.
42. M. B. A. 27 ans — Malade depuis le 14-1-50 est hospitalisé le 2-2; le 23-2 malgré les 47 g. de chloromycétine déjà reçus, la coproculture est positive. L'antibiotique est poursuivi jusqu'à un total de 61 g, atteint le 6-3. Une seconde coproculture pratiquée le 15-3 est négative. Une biliculture, le 7-2, avait été négative.
43. M. J. C. V. 32 ans — Entre à l'hôpital le 2-2-50, au 10^{ème} jour de maladie.

Coprocultures : positive le 22-2 après 57 g.
 négative le 27-2
 négative le 3-3 après 67 g. de l'anti-
 biotique dont la dose totale a été de 69 g.

44. M. B. 58 ans — Hospitalisé le 8-2-50, au 10ème jour de la maladie. Le traitement, arrêté le 6-3 comporte 48 g. Une coproculture le 24-2 est positive ; relait le 8-3 cet examen est négatif.
45. M. S. G. 23 ans — Vacciné entre dans le service le 8-2-50, malade depuis 5 jours. La chloromycétine donnée à une dose totale de 46 g. est arrêtée le 3-3.
 Coprocultures : positive le 24-2
 négative le 3-3.
46. M. P. F. 29 ans — Entre à l'hôpital le 8-2-50 au 15ème jour de la maladie. Une coproculture le 14-2 est négative. La dose totale d'antibiotique, arrêté le 3-3 a été de 34,5 g.
47. Mlle. D. T. D. 32 ans — Entre dans le service au 10ème jour de la maladie, le 14-2-50. La chloromycétine est donnée à la dose totale de 46 g. ; elle est arrêtée le 11-3. Coproculture négative le 21-2.
48. Mme. M. R. 19 ans — Est hospitalisée le 13-2-50 au 6ème jour de la maladie. Il lui sera donné, au total, 46 g. de chloromycétine arrêtée le 11-3. Les coprocultures pratiquées le 28-2, les 13 et 15-3 sont toutes négatives.
49. M. H. S. 15 ans — Entre à l'hôpital le 16-2-50. Une coproculture le 2 mars est négative. Il a reçu une dose totale de 33 g. de chloromycétine.
50. Mme. R. 38 ans — Est hospitalisée le 17-2-50 ; elle est malade depuis le 10-2 ; traitement arrêté le 13-3, la dose totale étant de 45 g. Coproculture le 15-3 négative.
51. M. G. 22 ans — Entre à l'hôpital le 18-2-50.
 Coprocultures : négative le 6-3
 négative le 13-3, la dose totale étant de 44 g. de chloromycétine.
52. Mlle. S. A. 20 ans — Entre dans le service le 18ème jour de la maladie le 18-2. Coproculture le 15-3 négative. La dose totale a été de 55 g. de chloramphénicol.
53. M. R. A. 25 ans — Est hospitalisé le 18-3-50 au 8ème jour de la maladie. Une coproculture pratiquée le 6-4 est négative. Le malade a reçu au total 38 g. de chloromycétine.

54. M. M. Z. 45 ans — Malade depuis le 21-3-50 est reçu dans le service le 31-3. La chloromycétine est arrêtée le 27-4, la dose totale étant de 43,5 g. Les coprocultures, pratiquées le 8 et le 13 avril puis le 2 mai sont négatives.
55. M. R. J. 29 ans — Est hospitalisé le 21-4-50, au 8ème jour de la maladie. La chloromycétine, donnée à une dose totale de 37, 5 g. est arrêtée le 10-5. Coprocultures les 4 et 13 mai négatives.
56. Mme. M. S. 28 ans — Entre à l'hôpital le 24-4-50. Malgré une dose totale de 40 g. la coproculture, négative le 2-5 est positive le 9-5 et l'est encore le 13-5.
57. Mile. B. M. 5 ans et demi — Est hospitalisée le 4-5-50. La dose totale de chloromycétine est de 22 g. le traitement étant arrêté le 15 mai. Coproculture positive le 13-5.
58. Mme. B. R. 46 ans — Est hospitalisée le 10-5-50, 6 jours après le début de la maladie. Le traitement chloromycétiné est arrêté le 29-5, la dose totale du médicament atteignant 39 g.
Des coprocultures les 24 et 25 mai sont négatives.
59. Mlle. D. G. 19 ans — Entre dans le service le 6-5-50. La chloromycétine donnée à une dose totale de 44,5 g. est arrêtée le 26-5. Une coproculture pratiquée le 25-5 est négative. Il en est de même d'une biliculture pratiquée le 30-5.

A ces 59 cas, nous en ajouterons un autre, observé dans le service des maladies infectieuses de l'Hôpital Militaire de Marseille :

G. R. 26 ans — Est hospitalisé le 11 mars 1954 pour fièvre typhoïde. Il reçoit au total 35 g. de chloromycétine, le traitement étant arrêté le 31 mars. Une coproculture et une biliculture pratiquées les 9 et 10 avril sont négatives.

Ces 60 malades ont tous eu une affection typhoïde authentique et le médicament anti-infectieux employé a été la seule chloromycétine.

Quels enseignements pouvons-nous tirer de leur étude ?

Tout d'abord, quelques remarques s'imposent : si l'on excepte le dernier cas, étudié en 1954, les 59 autres s'étaient sur les années 1949-1950, années d'expérimentation en France de la chloromycétine. Après 1950 nous n'avons pu présenter d'autres cas, car d'une part ils se raréfiaient et d'autre part la coproculture tombait en désuétude, ceci aussi bien en milieu hospitalier qu'en pratique civile ; et peut-être est-ce là un indice de la certitude qu'ont tous les médecins de la négativation rapide des selles par la chloromycétine.

En outre, en ce qui concerne nos malades, les coprocultures pratiquées l'ont été uniquement dans le but de suivre la nocivité des selles, expliquant que nous ne puissions pas donner de chiffres concernant le délai de négativation des fécès.

Etude des 60 cas.

Nous pouvons les diviser en deux groupes :

- d'une part ceux pour lesquels plusieurs coprocultures ont été faites en cours de maladie ou après la guérison clinique,
- et d'autre part ceux pour lesquels nous ne disposons que d'un seul examen de selles.

Dans le premier groupe nous trouvons 39 cas se répartissant de la manière suivante :

- coprocultures négatives = 31 soit 79,48 %
- coprocultures positives = 8 soit 20,52 %

Le deuxième groupe se compose de 21 cas pour lesquels la coproculture fut faite après quelques jours de traitement. Ces 21 cas se répartissent ainsi :

- coprocultures négatives = 17 soit 80,95 %
- coprocultures positives = 4 soit 19,05 %

Si l'on tient compte que la chloromycétine ecourt la durée de la maladie, nous voyons que seulement 20 % des malades rejoignent leur domicile porteurs de germes, à une époque où avant l'antibiotique, 33 % d'entre eux disséminaient encore leurs germes ; ce qui représente tout de même une diminution appréciable des sources de contagie, ceci s'ajoutant au fait que, dans les cas de coprocultures négatives, elles le sont précocément au cours de la maladie, réduisant d'autant la durée du « péril légal ».

Parmi nos 60 cas, nous en relevons 19 pour lesquels une coproculture a été pratiquée au 20^e jour de la maladie, en général, malades ayant été vus tardivement au cours de leur affection, ceci expliquant leur non guérison clinique à cette date. Ces 19 cas se divisent ainsi :

- coprocultures négatives = 15 soit 79 %
- coprocultures positives = 4 soit 21 %

Or, au 20^e jour de la maladie, nous l'avons dit plus haut les classiques, avant la chloromycétine, estimaient à 33 % le taux des coprocultures positives.

Les résultats obtenus par le Docteur GEVAUDAN paraissent

concordants. Etudiant 28 malades dans le service du Docteur PERIOT (1), le Docteur GEVAUDAN pratique tout d'abord des examens de selles avant la mise en traitement :

- résultat : 9 coprocultures positives soit 32 % au lieu de 15 % indiqués par les classiques.

Puis il répète ces examens des selles en phase d'apyrexie après traitement par la chloromycétine :

- résultat : 3 coprocultures positives soit 10 % au lieu de 33 % avant l'utilisation de l'antibiotique.

D'autre part, chez nos malades, 6 bilicultures furent pratiquées : elles furent toutes négatives. Le chiffre est trop faible pour que nos conclusions puissent être formelles, mais cependant il nous semble possible d'avoir au moins un préjugé favorable quant à l'action de la chloromycétine au niveau de la bile. Pour avoir une idée plus complète de cette action, il faudrait pratiquer systématiquement un tubage duodénal avec biliculture chez tous les typhoïdiques traités.

Enfin une notion intéressante, vu les résultats étudiés, semble pouvoir être dégagée de l'étude des 60 malades présentés : elle est d'ordre thérapeutique :

— les doses de chloromycétine employées ont une valeur moyenne, abstraction faite des doses supplémentaires lors d'une rechute, de 39 grammes.

— la durée moyenne du traitement a été de 16 jours, mais dès 1950 nous voyons qu'elle a été portée à 20, voire 25 jours en moyenne ; ceci résultant de l'observation du Docteur PERIOT qui, constatant la relation existant entre la dose de chloramphénicol administrée et la négativation des selles des malades, prolonge les doses d'entretien sur un plus grand nombre de jours.

A ce propos nous rapporterons les résultats d'une enquête subventionnée par la Caisse Nationale de Sécurité Sociale. Cette enquête apporte les résultats de 667 malades, pour lesquels des coprocultures furent faites en fin de traitement :

- traitement ayant duré moins de 10 jours : 195 cas,
79 coprocultures positives, soit 40 %
- traitement ayant duré de 10 à 21 jours : 439 cas,
67 coprocultures positives soit 18 %
- traitement ayant duré plus de 21 jours : 33 cas,
3 coprocultures positives, soit 9 %.

(1) Ces 28 cas ne concernent aucun des 59 malades que nous avons présentés.

Cette enquête, s'ajoutant à l'observation précédente nous montre donc bien l'influence heureuse d'un traitement prolongé sur la négativation des selles des typhoidiques.

Nous sommes donc en possession de deux éléments :

— d'une part, diminution nette depuis 1949-50 du nombre des cas de fièvres typhoparatyphoïdes déclarés, ceci allant de pair avec la diminution du nombre des hospitalisations imputables à ces affections à Marseille.

— d'autre part, sous l'effet de la chloromycétine, négativation rapide et dans des proportions importantes des selles des typhoïdiques, réduisant l'importance et la durée de la contamination à partir des malades et des convalescents.

Dire que le chloramphénicol, à lui seul, est en train de bouter le bacille d'Eberth et les germes paratyphoïdes hors de Marseille, serait sans doute osé, mais en regard de l'action prophylactique indéniable que semble avoir cet antibiotique, il est intéressant d'étudier le rôle joué par les autres moyens de lutte contre les affections à *Salmonella*, à Marseille, depuis 1949-50.

Les autres moyens de lutte antityphoïdique à Marseille

LES ÉGOUTS

Au cours de ces dernières années, de nouvelles adductions ont été mises en place, permettant ainsi au quartier des Chartreux, de Saint-Just par exemple, d'être pourvus de tout-à-l'égout, mais des quartiers importants, comme la Corniche en sont encore dépourvus, de même de nombreuses banlieues, n'en voulant prendre pour témoins que les seaux hygiéniques rangés tout au long des trottoirs de Château-Gombert le matin, attendant que le « torpilleur », maintenant automobile, les vide avant d'aller les épandre sur les cultures, ce qui est hélas, l'entière vérité pour cette banlieue.

Quant au réseau d'égout existant, nous savons qu'il se déverse en divers endroits du rivage, de la plage de la Corniche à l'anse de Cortiou.

Et si, dans une communication au Conseil Départemental d'Hygiène des Bouches-du-Rhône, TEISSONNIERE disait en 1933 que l'eau de mer de la Vieille Chapelle contenait de 4.000 à 8.000 colibacilles au litre qu'en certains points de la rade de Marseille la teneur en colibacilles de l'eau de mer était de 10.000 au litre, la situation ne s'est guère améliorée puisque des analyses d'eau de mer révèlent :

— anse du Pharo, de Malmousque :	10.000 coli. au l. en 1949, 51
	20.000 » » en 1952
	10.000 » » en 1953
— anse de la Fausse Monnaie,	
plage du Prado :	20.000 » « en 1953
— Pointe-Rouge :	10.000 » « en 1953

Cette pollution des eaux du rivage permet d'expliquer sans doute la nocivité des coquillages, moules et oursins, dont il est fait une grande consommation dès les premiers beaux jours par les pêcheurs amateurs. Ceci permet en outre d'expliquer la faible diminution des cas de dothiénentérie dus aux coquillages, moules en particulier.

Les analyses effectuées au Laboratoire Municipal d'Hygiène donnent des résultats concordants :

Années	Nombre d'analyses pratiquées	Coquillages		
		pollués	suspects	salubres
1951	523	303 58%	125 24%	10 2%
1952	536	381 71%	147 27%	8 1%
1953	545			6 1%

L'EAU D'ALIMENTATION.

Sa qualité bactériologique a été fortement améliorée, le bacille d'Eberth s'accommodant mal de la javellisation.

En effet, la station de St.-Barnabé a été aménagée et donne à la population une eau très pure. En outre ces toutes dernières années, 65 postes de chloration ont été créés et répartis tout au long du canal amenant l'eau de la Durance. Aussi a-t-on vu décroître le nombre de fièvres typhoïdes dues à l'eau du canal.

Mais peut-être la chloromycétine peut là aussi jouer un rôle important en stérilisant les selles des éventuels malades, riverains de ce canal, car n'oublions pas que ce canal d'amenée de l'eau à Marseille, sur une longueur de 83 kilomètres en possède 66 à ciel ouvert, souvent dans des banlieues dépourvues de tout-à-l'égout, et où les riverains, par insouciance, inconscience ou commodité, déversent et lavent leurs seaux hygiéniques, polluant sans cesse une eau que les services des eaux s'efforcent de stériliser.

Outre les petits moyens de lutte, souvent encore défectueux à Marseille : propreté des rues, surveillance des fosses d'aisance, éloignement des déchets et des matières usées, stérilisation des gadoues et des ordures ménagères, il nous reste encore à envisager :

LE PROBLÈME DE LA VACCINATION T.A.B.

Le rôle de cette vaccination est-il suffisant pour expliquer à lui seul la régression de l'endémie marseillaise, si nette au cours des 4 années écoulées ?

Nous n'étudierons point en détail cette importante question, cela dépassant le cadre de notre étude, mais nous apporterons les résultats de notre observation.

— Dans le service des maladies infectieuses de l'Hôpital

Militaire, 3 cas seulement de dothiéntérie ont été enregistrés depuis 1949, encore que dans 2 cas les malades n'étaient pas vaccinés. Or dans l'armée, les jeunes recrues sont vaccinées et complètement vaccinées dans les premières semaines suivant leur incorporation.

— Pour l'ensemble de la France, BOYER, CORRE HURST et TISSIER notent une fréquence croissante des infections typhoparatyphoïdes chez les vaccinés, se traduisant par les chiffres suivants :

0,25 ‰ pendant la 1^{re} guerre mondiale

0,5 à 2 ‰ en 1932

5 à 6 ‰ en 1939

11 ‰ en 1946

15 ‰ en 1949.

— Par ailleurs, à propos d'une épidémie à la Roque d'Anthéron en 1947, le Professeur Ch. MATTEI, R. CONIOL et S. MICHEL observaient que, sur les 350 vaccinés que comportait la population, 23 soit 7 ‰ furent atteints. En outre, 98 habitants, vaccinés au cours de l'épidémie ne furent pas atteints par la maladie.

— De plus, dans le service du Docteur PERIOT nous avons relevé de nombreux cas de fièvre typhoïde survenus chez des sujets incomplètement vaccinés ou vaccinés depuis longtemps.

— Dans le tableau II de notre étude nous remarquons le fait suivant : les déclarations de fièvre typhoïde enregistrées concernent en moyenne 2 adultes pour 1 enfant ou adolescent, or à Marseille, ces derniers, étant en général vaccinés, l'âge de la fièvre typhoïde se trouve repoussé de quelques années, ceci paraissant dû à ce que les vaccinations sont souvent incomplètement faites (négligence, manque d'éducation de la population) et les injections de rappel rarement pratiquées.

Ceci nous montre qu'une vaccination T. A. B., pour jouer un rôle efficace dans la lutte antityphoparatyphoïdique, doit être faite complètement et correctement.

Pour être complet, il nous faut dire aussi que dans la diminution du nombre des déclarations de fièvres typhoïdes joue peut-être un rôle le fait que les médecins praticiens, les traitant beaucoup mieux de nos jours à domicile, et avertis de la négativation rapide des selles, ne déclarent pas tous les cas qu'ils sont appelés à soigner. Mais n'est-ce pas là une conséquence indirecte de l'action bénéfique du chloramphénicol ?

Peut-on avoir une idée du mécanisme d'action de la chloromycétine ?

Mécanisme d'action de la chloromycétine

La clinique ne nous apporte que des renseignements assez peu précis :

— la négativation des selles dans une proportion importante indique au moins une participation directe ou indirecte des germes, et en ce qui concerne les coprocultures positives après le traitement peut-être y-a-t-il cependant une modification morphologique, enzymatique ou de l'équipement antigénique du germe. A ce point de vue, il nous semblerait intéressant de pratiquer - en cas de bacille d'Eberth - un sérodiagnostic Vi à tous les convalescents de fièvre typhoïde, et ceci pour deux raisons :

a) Pour dépister systématiquement tous les porteurs de germes typhoïdiques, le sérodiagnostic Vi n'étant positif que chez les malades et les porteurs de germes, et étant négatif chez les vaccinés et les anciens malades non porteurs de germes.

b) Pour voir s'il est positif chez les porteurs de germes, authentifiés par une coproculture positive après un traitement chloromycétiné. Si en effet, le sérodiagnostic Vi se montrait négatif dans ces cas là, cela signifierait une modification antigénique du bacille d'Eberth. Nous n'avons pas trouvé les résultats de tels travaux dans la littérature.

— les 6 bilicultures effectuées chez nos malades, toutes négatives, sont insuffisantes pour conclure sur l'action du chloramphénicol au niveau de la vésicule biliaire. La bile de nos 6 malades avait-elle été épargnée par le bacille d'Eberth ou a-t-elle été stérilisée par la chloromycétine ? Il serait intéressant que chez les typhoïdiques la biliculture, ainsi que la coproculture, deviennent des examens systématiques en pratique hospitalière.

— enfin il semble que le chloramphénicol agisse bien au niveau des foyers mésentériques où se tapit *Salmonella typhi*, vu l'importante concentration de l'antibiotique dans la lymphe comme nous l'avons vu plus haut.

Du point de vue expérimental nous nous référerons aux importants travaux de C. LEVADITI et de ses collaborateurs.

Ces auteurs infectent par voie intra-péritonéale un lot de souris qu'ils traitent ensuite par la chloromycétine. Ils sacrifient des souris 1/2 heure, 1 h., 2 h., 4 h., 7h., 10h., 15 h., et 24 h. après le début de l'expérience.

Dès la 20ème heure ils ne retrouvent plus de bacilles d'Eberth et ils s'aperçoivent qu'en cours d'expérience, ce germe, dans l'exsudat péritonéal, a présenté des modifications morphologiques. La phagocytose s'est montrée faiblement positive à l'examen direct, entre la 4ème et la 17ème heure de l'expérience, mais le microscope à contraste de phases a montré une phagocytose intense.

Les mêmes auteurs étudient aussi l'action de la chloromycétine in vitro. Par la méthode des décalques, sur des germes colorés par l'imprégnation argentique, ils observent une bactériostase intense avec légères modifications tinctoriales et morphologiques, en ce qui concerne *Eberthella typhosa* et *Salmonella paratyphi* A.

En utilisant le microscope à contraste de phases ils observent les mêmes phénomènes mais décelent aussi des effets lytiques : formes longues du germe, désintégration de la membrane microbienne, intégrité relative de la morphologie du germe mais transparence permettant la visibilité directe de son équipement nucléaire, lequel à son tour devient la proie d'une désintégration totale.

Ils constatent en outre que ces effets bactériostatiques et microbiocides du chloramphénicol sur le bacille d'Eberth sont dus à la suppression d'un des représentants de l'équipement enzymatique de ce germe : l'estérase.

Ces auteurs concluent que le rôle de la chloromycétine dans les processus de guérison de la fièvre typhoïde est double :

- bactériostase et légère bactériolyse.
- action favorisante pour une phagocytose puissante.

Nous avons vu qu'in vitro, sous l'influence de la chloromycétine, des modifications du germe avaient été notées. En est-il de même in vivo ? Cela est possible, le sérodiagnostic Vi pratiqué chez des convalescents à coproculture positive et l'étude des souches de bacille d'Eberth isolées de leurs selles pourraient nous en apporter confirmation.

Si cette hypothèse était vérifiée, peut-être pourrions-nous entrevoir l'explication du mode d'action de la chloromycétine et fonder des espoirs encore plus grands que ceux qui naissent déjà de la simple observation des faits, en ce qui concerne la régression de l'endémie typhoparatyphoïdique, de tous temps si meurtrière en tous lieux et à Marseille plus particulièrement.

Au terme de cette étude que pouvons-nous conclure ?

Conclusions

R. MARTIN et ses collaborateurs, en 1950, dans une publication écrivaient : « Ces résultats fournis par les coprocultures présentent un grand intérêt prophylactique. Si, comme nous le pensons, la chloromycétine stérilise rapidement les selles, les contaminations si fréquentes parmi le personnel soignant devraient diminuer considérablement. Les porteurs de germes chez les convalescents, autre grande cause de la dissémination de la maladie, doivent également disparaître à peu près complètement, ce qui éliminerait une source importante de contagion. Si nos premières recherches se confirment, il y aura intérêt à ne jamais laisser sortir un typhique traité par la chloromycétine sans avoir fait un examen de selles. S'il est porteur de germes il faudra lui administrer de la chloromycétine pendant quelques jours ».

Un an plus tard, en 1951, LEVADITI ajoute :

« Espérons que les investigations de ce genre se multiplieront à l'avenir et finiront par démontrer péremptoirement le rôle effectif du traitement chloromycétinique dans la prophylaxie des infections éberthiennes ».

En 1954, la chloromycétine étant utilisée à Marseille depuis 5 ans, quelle peut-être notre faible contribution à cet important problème ?

Il y a encore une endémie typhoïdique à Marseille, mais depuis 1950 nous assistons à une diminution brusque du nombre d'infections éberthiennes déclarées. L'endémie régresse donc.

Pour la première fois dans l'histoire des fièvres typhoïdes à Marseille, moins de 100 cas de dothiénentérie ont été déclarés dans notre ville pendant 3 années consécutives, de 1951 à 1953.

Certes, si l'on excepte le chloramphénicol, tous les moyens de lutte contre le bacille d'Eberth visent à réduire l'endémie, mais nous avons vu qu'à Marseille :

— si les huîtres ne sont pas très nocives grâce au parc salubre du Frioul et à l'amélioration de l'eau des bornes-fontaines les moules restent très dangereuses car le rivage marseillais est aussi pollué qu'il y a vingt ans.

— si l'eau d'alimentation bénéficie d'efforts importants d'amélioration, les riverains du canal l'ont en partie échec aux résultats obtenus en polluant par manque d'éducation et de sévérité à leur égard, une eau que l'on s'efforce de stériliser.

— si le réseau d'égouts s'étend chaque année un peu plus, les eaux usées rejoignent la mer sans épuration préalable, et par ailleurs le tout-à-l'égout est encore ignoré de nombreux quartiers de l'agglomération marseillaise.

— si le nombre des vaccinations T.A.B. devient chaque année plus important à Marseille, ce sont les enfants qui en bénéficient, mais étant souvent incomplètement vaccinés et rarement revaccinés, le bacille d'Eberth éloigné pendant leur adolescence les frappe à l'âge adulte, ce qui apparaît nettement dans les statistiques que nous avons apportées et dans l'étude des 64 cas de typhoïde présentés.

Il semble donc que ces classiques moyens de lutte contre le bacille d'Eberth ne puissent pas expliquer la brusque régression de l'endémie typhoïdique marseillaise, bien qu'ils y aient contribué.

En revanche les, 60 malades que nous avons présentés, tous traités par la chloromycétine nous montrent que 79 % d'entre eux ont quitté l'hôpital sans être porteurs de germes. Les 21 % encore porteurs (33 % avant l'emploi de l'antibiotique) peuvent voir leur état expliqué par le fait que, guéris cliniquement, ils n'ont pu être conservés à l'hôpital quelques jours de plus, en raison de leur situation matérielle par exemple. Il est difficile de garder à l'hôpital, cliniquement guéri, un travailleur qui n'a que son salaire pour faire vivre sa famille, et cela sous prétexte qu'il a encore des *Salmonella* dans les selles ; d'autant plus qu'il reste à savoir si ces germes n'ont pas été modifiés par le traitement antibiotique, modifications morphologiques ou antigéniques qu'un examen direct ou après culture et un sérodiagnostic Vi pourrait peut-être mettre en évidence.

Une question se pose encore : les résultats certains obtenus par le traitement chloromycétiné dans la lutte contre l'endémie typhoparatyphoïdique à Marseille condamnent-ils la vaccination T.A.B. ? Vraisemblablement pas, mais ils doivent à notre avis être conjugués. Une vaccination bien faite et complète avec injection de rappel un an après et à nouveau injection de rappel tous les 5 ans, tout ceci étant absolument nécessaire pour avoir des résultats appréciables, aidera la chloromycétine, appliquée à chaque malade à une dose suffisante, pendant un nombre de jours suffisants pour que le typhoïdique reprenne ses activités non porteur de germes, et se trouve ainsi souligné le rôle d'appoint important joué par une coproculture et une biliculture systématiques.

Ainsi, en traitant bien les malades par la chloromycétine, en vaccinant et revaccinant correctement les sujets sains, pourra-t-on espérer réduire à presque rien une endémie jusqu'ici si redoutable à Marseille, réduction fortement amorcée depuis quatre ans.

Vu et permis d'imprimer.

Le Doyen,

Le Président du Jury,

Le Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille,

Bibliographie

1. ACHARD Ch. — Les maladies typhoïdes.
2. ANDRIEU X, MOUNIER et QUÉRCY. — Résistance bactérienne croisée aux antibiotiques. *Presse Médicale*. 3 mai 1952.
3. AUBERTIN, DULONG de ROSNAY et du PASQUIER. — Communication à la Société Médicale des hôpitaux de Bordeaux 18 novembre 1952.
4. BASTIN R. — Entretiens de Bichat. 1950.
5. BELIN M. — Coquillages et fièvres typhoïdes. 1937.
6. BENHAMOU E. — Sur 160 cas de fièvres typhoïdes traitées par la chloromycétine. *Semaine des hôpitaux de Paris*. 22 janvier 1950.
7. BENHAMOU E. et DESTAING F. — Traitement des fièvres typhoïdes par la chloromycétine. *Gazette médicale de France*. 2 mars 1950 p. 277 à 286.
8. BENHAMOU E., DESTAING F. et SORREL A. — Sur 360 cas de fièvres typhoïdes traitées par la chloromycétine. *Semaine des hôpitaux de Paris*. 26 janvier 1950.
9. BERTRAND J. — Concours médical. 7 mars 1953 n° 10.
10. BOYER J. — Précis d'hygiène.
11. BOYER J., CORRE-HURST L. et TISSIER M. — Acquisitions récentes dans l'épidémiologie et la prophylaxie des maladies infectieuses. 1952.
12. BRADLEY W.-H. — Chloromycetin in typhoid fever. *Lancet*. 21 mai 1949.
13. BURKHOLDER — *Science* 1947. 106. 417.
14. CABBASSI DES H., RIVALLIER E., REILLY J. et LAUNAY E. — Hygiène méditerranéenne 1932.
15. CÉPHALU. — *Soc. Italiana di Biolog. Sperimentale*. juin 1950
16. CLERC M. — in *Santé de l'homme*. Janvier-février 1953.
17. COLQUHOM et WETCH R.-S. — Resistance to chloramphenicol developing during treatment. *Lancet*. 25 nov. 1950
18. DOUGLAS. — Typhoid fever treated by chloromycetin. *Lancet*. 16 juillet 1949.
19. DUJARRIC de LA RIVIERE. — Prophylaxie nationale et internationale des maladies épidémiques. 1948.
20. DULONG de ROSNAY Ch. et Du PASQUIER P. — Communication à la Société de Biologie. Novembre 1952.
21. FABRE L. — Alimentation en eau domestique de la Ville de Marseille. Thèse Marseille 1937.
22. FINIDORI J.-M. — Contribution à l'étude du traitement de la fièvre typhoïde par la chloromycétine. Thèse Marseille 1950
23. GASSER J. — Les causes de la fièvre typhoïde.
24. GASTINEL. P. — Précis de bactériologie médicale 1949.

25. GEVAUDAN. — in Archives de Médecine générale et tropicale. 1950.
26. GILLISEN, SECKFORT. — in Münch. medizinische Wochenschrift 1950.
27. GLAZKO, WOLF, DILL et CALVIN BRATTON. — in Journ. Pharm. Exp. Therap. Août 1949. p. 445.
28. GUILLEMIN J. — Deux nouveaux antibiotiques. Semaine des hôpitaux de Paris. 6 janvier et 2 février 1949.
29. GUINIER. — La coproculture dans les fièvres typhoïdes traitées par la chloromycétine. Concours Médical. 28 oct. 1950.
30. HAUDUROY P. — Cycle évolutif du Bacille d'Eberth et des Bacilles paratyphiques. Presse médicale, 9 septembre 1930.
31. HUGUES J.-D. — in Journ. Amér. Médic. Assoc. 1952 p. 150
32. — Infections typhoparatyphoidiques et chloramphénicol. Enquête subventionnée par la Caisse Nationale de Sécurité Sociale.
33. LAMBERT M. — in L'ostréiculture, mars 1934.
34. LAPORTE. — Acquisitions médicales récentes. 1950.
35. LEGENDRE. — La mer et l'égout.
36. LE MER. — La chloromycétine. Thèse Paris 1950.
37. LEVADITI. — Le chloramphénicol et ses applications thérapeutiques. Masson éditeur.
38. LEVADITI C., VAISMAN A. et HENRY EVERNO J. — Action du chloramphénicol synthétique sur le bacille typhique. Presse médicale. 14 juin 1950.
39. LEVADITI C., VAISMAN A. et HENRY EVERNO J. — Communication à l'Académie Nationale de Médecine, séance du 20 décembre 1949.
40. MARIE J. et SERINGUE. — Semaine des hôpitaux de Paris 26 février 1951.
41. MARTIN R. et COLL. — 38 cas de fièvres typhoïdes et 2 porteurs de germes traités par la chloromycétine. Concours Médical. 4 mars 1950.
42. MARTORANA. — in Riv. Italiana di Igiene. 1950. 10.
43. MATTEI Ch. — Traitement de la fièvre typhoïde par la chloromycétine. Société de Médecine de Marseille. 18-10-49.
44. MATTEI Ch., CONIOL R. et MICHEL S. — in Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1947.
45. MICHEL S. — Comportement des vaccinés au cours d'une épidémie rurale de fièvre typhoïde. Thèse Marseille 1948.
46. MOLLARET, REILLY, BASTIN, et TOURNIER — Comment peut-on concevoir actuellement le mode d'action et les dangers du traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par la chloromycétine. Semaine des hôpitaux de Paris. 22-1-50.
47. MOND I. — Use of chloramphenicol and typhoid vaccine in infant born of typhoid carrier. Journ. Amer. Med. Assoc. 15 septembre 1951 p. 249.

48. MONTASTRUC, BLADE et VILDRIN — in Bulletin de la Société de Pathologie exotique. 1950. 43.
49. — Importance des gîtes microbiens à siège ganglionnaire. Presse Médicale 1950 N° 63.
50. DE MOUZON — in Santé de l'Homme. Janvier-Février 53.
51. PERIOT M. — in Archives Médecine Générale et Tropicale. Août-Septembre 1950.
52. PERIOT M., MANGIAPAN et FINIDORI — in Marseille Médical. 1950.
53. PERIOT M. et PHILIP B. — in Archives de Médecine Générale et Tropicale. Avril-Mai 1950.
54. PILOD M. et COUMEL H. — Encyclopédie médico-chirurgicale Maladies infectieuses. Tome I.
55. POISSON J.-J. — Contribution à l'étude des échecs du chloramphénicol dans les infections typhoparatyphiques. Thèse Marseille 1953.
56. — Rapports du Bureau Municipal d'Hygiène de Marseille. 1949-50-51-52-53.
57. REILLY et Coll. — in Annales de Médecine. 1950. Tome 51.
58. RENOUX G. — Hémocultures et coprocultures dans les typhoïdes traitées par la chloromycétine. Concours Médical. 29-4-1950.
59. RIVRON J., Mlle. RAYROUX J., et VERMEIL G. — Le chloramphénicol, absorption et diffusion chez l'adulte.
60. RUMBALL et MOORE. — in British Méd. Journal. 1949 I.
61. SAINT MARTIN et DESROULEAU. — Le dépistage des porteurs de germes par le sérodiagnostic Vi.
62. SARIC R., DULONG de ROSNAY Ch. — in Journal de Médecine de Bordeaux. octobre 1952.
63. SEDAILLIAN P., ROCHAIX A. et SOHIER R. — Traité d'hygiène et d'épidémiologie. Tome II.
64. TANON, — Maladies épidémiques et contagieuses en France, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 1954. Tome 138-1-2. P. 24, 26.
65. TEISSONNIERE et BOINET. — Communication à l'Académie Nationale de Médecine. 1928.
66. TOURNIER P. — Les examens de laboratoire dans les fièvres typhoïdes depuis la chloromycétine. Bulletin Médical. 1^{er} octobre 1950.
67. VANDERWEIDT et Madame ALEXANDRAVICIUS. — in Semaine des Hôpitaux de Paris. 26 févr. 1951. p. 630.
68. VANDERWEIDT et Madame ALEXANDRAVICIUS. — in Siresbourg Médical. Février 1950.
69. VIGENT H. — in Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. mars 1945.
70. VIGENT H. et MURATET L. — La fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes. 1917.

71. VIOLLE H. — A propos d'une épidémie de fièvre typhoïde dans les Bouches-du-Rhône. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. Juillet 1943. n° 27-28.
 72. VIOLLE H. et NABONNE A. — Le péril typhique à Marseille.
 73. VIOLLE H. et NABONNE A. — Les lièvres typhoïdes à Marseille. Leconte éditeur. 1944.
 74. WOODWARD, SMADEL et LEY. — Typhoid and paratyphoid fevers. Journal of Clinic. Invest. 1950. 29.
-

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	19
L'endémie typhoparatyphoïdique à Marseille	21
Evolution de l'endémie typhoparatyphoïdique à Marseille de 1940 à 1953.....	27
1949. La chloromycétine.....	33
L'endémie marseillaise et la chloromycétine	39
Les autres moyens de lutte antityphoïdique à Marseille...	53
Mécanisme d'action de la chloromycétine	57
Conclusions.....	59
Bibliographie	62

